

Original

Actividad de cefpodoxima y otros betalactámicos orales frente a *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* con distinta sensibilidad a la penicilina

A. Fenoll¹, O. Robledo¹, M. Lerma², M.J. Giménez³, L. Cebrián², J. Casal¹, L. Aguilar³ y M.L. Gómez-Lus³

¹Laboratorio de Referencia de Neumococos, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid; ²Instituto Valenciano de Microbiología, Bétera, Valencia; ³Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid

RESUMEN

Estudiamos la influencia de la producción de betalactamasas en *Haemophilus influenzae* y del grado de sensibilidad a la penicilina en *Streptococcus pneumoniae* sobre la actividad intrínseca de distintos betalactámicos orales. Realizamos tres subestudios: 1) un estudio general de sensibilidad, analizando 550 aislamientos consecutivos recibidos en el Laboratorio de Referencia de Neumococos durante los meses de febrero y marzo de 2005; 2) un estudio de la influencia de la sensibilidad a la penicilina sobre la actividad del resto de los betalactámicos, analizando la sensibilidad de 251 cepas sensibles a la penicilina (CMI $\leq 0,06$ mg/l), 165 cepas con resistencia intermedia (CMI 0,12-1 mg/l) y 139 resistentes (CMI ≥ 2 mg/l), elegidas aleatoriamente entre todos los aislamientos recibidos durante el año 2005; y 3) un estudio de sensibilidad de *H. influenzae*, analizando 150 cepas recibidas por el Instituto Valenciano de Microbiología a lo largo del año 2005. El 71% de las cepas de *S. pneumoniae* fueron sensibles a la penicilina, el 21% presentaron baja resistencia o resistencia intermedia, y un 8% alta resistencia. La tasa de producción de betalactamasas fue del 18,6% en *H. influenzae*. El 3% de las cepas no productoras de betalactamasas fueron no sensibles a la ampicilina. La cefpodoxima y la cefixima presentaron la mayor actividad intrínseca frente a *H. influenzae*, mientras que frente a *S. pneumoniae* ésta correspondió a la amoxicilina y la cefpodoxima. Mientras que el 100% de las cepas de *H. influenzae* fueron sensibles a las cefalosporinas orales y a amoxicilina-ácido clavulánico, el aumento de la resistencia a la penicilina en *S. pneumoniae* afectó en mayor grado a la actividad de la cefixima, el cefaclor y la cefuroxima que a la amoxicilina y la cefpodoxima.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae* - *Haemophilus influenzae* - Cefalosporinas - Sensibilidad - Cefpodoxima

Activity of cefpodoxime and other oral beta-lactams against *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* with different susceptibilities to penicillin

SUMMARY

This study explores the influence on the intrinsic activity of different oral β -lactams of β -lactamase production in *Haemophilus influenzae* and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Three substudies were performed: a) a general susceptibility study, analyzing 550 strains received by the Spanish Laboratorio de Referencia de Neumococos throughout February and March 2005; b) a study on the influence of penicillin resistance on the activity of β -lactams, analyzing 251 penicillin-susceptible strains (MIC ≤ 0.06 mg/l), 165 penicillin intermediate-resistant strains (MIC 0.12–1 mg/l) and 139 penicillin-resistant strains (MIC ≥ 2 mg/l) randomly chosen among those received by the Spanish Laboratorio de Referencia de Neumococos throughout 2005; and c) an *H. influenzae* susceptibility study analyzing 150 strains received by Instituto Valenciano de Microbiología throughout 2005. A total of 71% of *S. pneumoniae* strains were susceptible to penicillin, 21% exhibited intermediate resistance and 8% strains presented full resistance. *H. influenzae* β -lactamase production rate was 18.6%. Of the non- β -lactamase-producing strains, 3% were not susceptible to ampicillin. Cefpodoxime and cefixime exhibited the highest intrinsic activity against *H. influenzae*, while amoxicillin and cefpodoxime were the most active compounds against *S. pneumoniae*. All *H. influenzae* strains were susceptible to oral cephalosporins and amoxicillin/clavulanic acid. The increase in penicillin resistance in *S. pneumoniae* influenced cefixime, cefaclor and cefuroxime to a higher degree than amoxicillin and cefpodoxime.

Key words: *Streptococcus pneumoniae* - *Haemophilus influenzae* - Cephalosporins - Susceptibility - Cefpodoxime

INTRODUCCIÓN

Las bacterias más prevalentes causantes de infecciones respiratorias en la comunidad son *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. *S. pyogenes* es el agente etiológico de la faringoamigdalitis estreptocócica, mientras que *H. influenzae* y *S. pneumoniae* están implicados, con distinta frecuencia, en la otitis media, la neumonía adquirida en la comunidad y la exacerbación aguda de la bronquitis crónica. En la otitis media, *S. pneumoniae* se aísla más frecuentemente que *H. influenzae* (40% vs. 25%) (1). Con respecto a la neumonía adquirida en la comunidad, mientras *S. pneumoniae* supone del 40% al 60% de los casos tratados en el hospital sólo es causa de un 9% a 20% de los casos tratados ambulatoriamente (2), siendo aún menos frecuente *H. influenzae*. Por último, en las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica *H. influenzae* está implicado con más frecuencia que *S. pneumoniae* (30% a 35% vs. 15% a 20%) (3).

El problema de estas tres bacterias prevalentes en las infecciones respiratorias comunitarias, con respecto a la resistencia, debe considerarse desde un punto de vista global debido a la asociación de la resistencia a la penicilina y la eritromicina en *S. pneumoniae* (selección de corresponsencia), a la asociación geográfica entre resistencia a la eritromicina en *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* (coselección de resistencia), y a la asociación geográfica de estos dos fenómenos con la resistencia a la ampicilina en *H. influenzae* (4).

En el caso de *S. pyogenes*, la utilización de betalactámicos no ha tenido como resultado la aparición de resistencia *in vitro* a la penicilina, probablemente por la ausencia de variantes seleccionables que transporten mecanismos de resistencia a los betalactámicos en esta especie (5), y por tanto es totalmente sensible a todos los betalactámicos.

Con respecto a los problemas de sensibilidad en *H. influenzae*, diversos estudios han subrayado la importancia de la producción de betalactamasas (6), la decreciente sensibilidad a los macrólidos (7) y las crecientes, aunque aún no altas en España, tasas de aislamiento de cepas no productoras de betalactamasas resistentes a la ampicilina (4, 6).

En cuanto a los problemas de sensibilidad en *S. pneumoniae*, existe una alta prevalencia de alta resistencia a los macrólidos (4) por fenotipo MLS_B (8), mientras que las tasas de resistencia a los betalactámicos aumentan o disminuyen (de manera desigual para cada compuesto) en paralelo a la tasa de resistencia a la penicilina (8). Aunque en España hubo un gran crecimiento de la resistencia a la penicilina en la década de 1980 (9), que alcanzó una situación estable a principios de los años 1990, en los últimos tiempos se observa un descenso de la resistencia a la penicilina (10), confirmado mediante la comparación de las tasas en-

contradas en sucesivos estudios de vigilancia epidemiológica (desde 1996 a 2002) (4, 11, 12). La resistencia depende de la procedencia de la muestra, ya que las cepas invasivas presentan menor resistencia, habiéndose cuantificado en aproximadamente un 25% la resistencia intermedia y en un 9% la alta resistencia en el periodo 2000-2002 (13).

En este trabajo se estudia la influencia de la producción de betalactamasas por *H. influenzae* y del grado de sensibilidad a la penicilina de *S. pneumoniae* sobre la actividad intrínseca de los betalactámicos orales comúnmente utilizados en las infecciones respiratorias en la comunidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Antibióticos

Los compuestos utilizados para las determinaciones de la sensibilidad fueron penicilina (Antibióticos S.A., Madrid), ampicilina (Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis, Mo., EE.UU.), amoxicilina (Sigma-Aldrich), amoxicilina-ácido clavulánico (GlaxoSmithKline S.A., Tres Cantos, Madrid), cefaclor (Sigma-Aldrich), cefuroxima (Sigma-Aldrich), cefixima (Merck Farma y Química, Barcelona) y cefpodoxima (Sankyo Pharma GmbH, Munich, Alemania).

Streptococcus pneumoniae

Para el estudio general de sensibilidad se utilizaron 550 cepas consecutivas recibidas en el Laboratorio de Referencia de Neumococos durante los meses de febrero y marzo de 2005. Para el estudio de la influencia de la sensibilidad a la penicilina sobre la actividad del resto de los betalactámicos estudiados se determinó la sensibilidad de 251 cepas sensibles a la penicilina (CMI $\leq 0,06$ mg/l), 165 cepas con resistencia intermedia (CMI 0,12-1 mg/l) y 139 resistentes (CMI ≥ 2 mg/l), elegidas aleatoriamente entre todas las recibidas a lo largo del año 2005.

Las determinaciones de sensibilidad se realizaron con penicilina, amoxicilina, cefaclor, cefuroxima, cefixima y cefpodoxima, mediante dilución en agar y siguiendo las normas del CLSI (14), incubando en atmósfera con un 5% de CO₂. Las concentraciones probadas para todos los antimicrobianos estaban comprendidas en el rango de 0,015 a 16 mg/l, excepto para la amoxicilina, que lo fue en el rango de 0,06 a 16 mg/l. Como cepas control se utilizaron *S. pneumoniae* ATCC 6303, *S. pneumoniae* ATCC 49619 y cinco aislamientos clínicos utilizados sistemáticamente como controles en este laboratorio.

Los puntos de corte utilizados para considerar las cepas sensibles o resistentes fueron los definidos por el CLSI (15): para la penicilina $\leq 0,06$ y ≥ 2 mg/l, respectivamente;

para la amoxicilina ≤ 2 y ≥ 8 mg/l; para el cefaclor y la cefuroxima ≤ 1 y ≥ 4 mg/l; y para la cefpodoxima $\leq 0,5$ y ≥ 2 mg/l. No existen puntos de corte establecidos por el CLSI para la cefixima y *S. pneumoniae*.

Haemophilus influenzae

Se estudiaron 150 cepas de *H. influenzae* recibidas por el Instituto Valenciano de Microbiología durante el año 2005. La producción de betalactamasas se determinó con nitrocefina (*BBL Cefinase Discs*®, Becton Dickinson, Sparks, MD, EE.UU.). Las determinaciones de sensibilidad se realizaron frente a ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefaclor, cefuroxima, cefixima y cefpodoxima, mediante microdilución en caldo HTM y siguiendo las normas del CLSI (14). Las concentraciones probadas para todos los antimicrobianos estaban comprendidas en el rango de 0,015 a 16 mg/l. Como cepas control se utilizaron *H. influenzae* ATCC 49247 y *H. influenzae* ATCC 49766.

Los puntos de corte utilizados para considerar las cepas sensibles o resistentes fueron los definidos por el CLSI (15): para la ampicilina ≤ 1 y ≥ 4 mg/l, respectivamente; para amoxicilina-ácido clavulánico $\leq 4/2$ y $\geq 8/4$ mg/l; para el cefaclor ≤ 8 y ≥ 32 mg/l; para la cefuroxima ≤ 4 y ≥ 16 mg/l; y para la cefpodoxima ≤ 2 mg/l.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestra la distribución de las CMI (y el porcentaje acumulado) de los betalactámicos probados frente a los 550 aislamientos consecutivos recibidos durante los meses de febrero y marzo de 2005 en el Laboratorio de Referencia de Neumococos. El 71% de las cepas fueron sensibles a la penicilina, el 21% presentaron baja resistencia o resistencia intermedia, y un 8% alta resistencia.

La CMI₅₀ y la CMI₉₀ de las penicilinas fueron, respectivamente, $\leq 0,01$ y 1 mg/l, y para la amoxicilina $\leq 0,06$ y 4 mg/l. En el caso de las cefalosporinas, la CMI₅₀ y la CMI₉₀ fueron 1 y ≥ 16 mg/l para el cefaclor, 0,06 y 8 mg/l para la cefuroxima, 0,25 y ≥ 16 mg/l para la cefixima, y 0,03 y 2 mg/l para la cefpodoxima. Con respecto a las tasas de sensibilidad, éstas fueron del 89% a la amoxicilina, el 79% a la cefuroxima y la cefpodoxima, y el 65% al cefaclor. Las tasas de resistencia fueron del 5% a la amoxicilina, el 15% a la cefpodoxima, el 18% a la cefuroxima y el 27% al cefaclor.

En la Tabla 2 se muestra la distribución de las CMI (y el porcentaje acumulado) de los betalactámicos probados frente a 251 cepas de *S. pneumoniae* sensibles a la penicilina, 165 cepas con resistencia intermedia y 139 con alta resistencia. Frente a las cepas sensibles a la penicilina (CMI $\leq 0,06$ mg/l), la CMI₉₀ de la amoxicilina, la cefpodoxima y la cefuroxima fue $\leq 0,25$ mg/l, presentando a estos compuestos tasas de sensibilidad cercanas al 100%. La cefixima tuvo una CMI₉₀ de 1 mg/l, y el cefaclor de 2 mg/l, con una tasa de sensibilidad del 89%.

Para las cepas con resistencia intermedia a la penicilina (CMI de 0,12-1 mg/l), la CMI₅₀ y la CMI₉₀ fueron, respectivamente, de 1 y 4 mg/l para amoxicilina y cefpodoxima, de 4 y 8 mg/l para cefuroxima, de 8 y ≥ 16 mg/l para cefixima, y de ≤ 16 y ≥ 16 mg/l para cefaclor. Mientras la amoxicilina muestra aún una actividad cercana al 80%, en las cefalosporinas orales ésta desciende hasta el 41% para la cefpodoxima, el 36% para la cefuroxima y sólo el 4% para el cefaclor.

En las cepas con alta resistencia a la penicilina (CMI ≥ 2 mg/l), las tasas de sensibilidad fueron del 21% a la amoxicilina, y no fueron sensibles a ninguna de las cefalosporinas. Con respecto a la actividad intrínseca, la CMI₅₀ y la CMI₉₀ fueron, respectivamente, 2 y 4 mg/l con cefpodoxima, 8 y

Tabla 1. Estudio general de sensibilidad. Distribución de las CMI de los betalactámicos probados frente a 550 aislamientos consecutivos de *S. pneumoniae*. Número de cepas inhibidas (porcentaje acumulado) a las concentraciones señaladas. La CMI₅₀ y la CMI₉₀ se destacan en cursiva y subrayado.

	CMI (mg/ml)										
	$\leq 0,01$	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	≥ 16
Penicilina	<u>296 (54)</u>	68 (66)	29 (71)	26 (76)	15 (79)	27 (84)	<u>46 (92)</u>	38 (99)	5 (100)		
Amoxicilina			<u>392 (71)</u>	25 (76)	13 (78)	12 (80)	23 (85)	24 (89)	<u>33 (95)</u>	25 (99)	3 (100)
Cefaclor					2 (1)	81 (15)	<u>277 (65)</u>	43 (73)	21 (77)	12 (79)	<u>114 (100)</u>
Cefuroxima		258 (47)	<u>71 (60)</u>	31 (65)	30 (71)	29 (76)	15 (79)	16 (82)	41 (89)	<u>44 (97)</u>	15 (100)
Cefixima			6 (1)	28 (6)	<u>272 (56)</u>	66 (68)	39 (75)	16 (78)	12 (80)	28 (85)	<u>83 (100)</u>
Cefpodoxima	34 (6)	<u>279 (57)</u>	46 (65)	36 (72)	20 (75)	18 (79)	33 (85)	<u>47 (93)</u>	30 (99)	6 (99)	1 (100)

Tabla 2. Estudio de la influencia de la sensibilidad a la penicilina. Distribución de las CMI de los betalactámicos probados frente a *S. pneumoniae* según la sensibilidad a la penicilina. Número de cepas inhibidas (porcentaje acumulado) a las concentraciones señaladas. La CMI₅₀ y la CMI₉₀ se destacan en *cursiva* y subrayado.

		CMI (mg/l)										
		≤0,01	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	≥16
<i>S. pneumoniae</i> sensible a la penicilina (n = 251)												
Amoxicilina			<u>244 (97)</u>	6 (99)	1 (100)							
Cefaclor						51 (20)	<u>172 (89)</u>	<u>21 (97)</u>	4 (99)	2 (99)	1 (100)	
Cefuroxima		<u>157 (63)</u>	47 (81)	19 (89)	<u>17 (96)</u>	7 (98)	3 (99)	1 (100)				
Cefixima			3 (1)	15 (7)	<u>171 (75)</u>	33 (88)	<u>25 (98)</u>	4 (100)				
Cefpodoxima	18 (7)	<u>186 (81)</u>	<u>26 (92)</u>	12 (96)	4 (98)	2 (99)	3 (100)					
<i>S. pneumoniae</i> con resistencia intermedia a la penicilina (n = 165)												
Amoxicilina			10 (6)	24 (21)	22 (34)	19 (45)	<u>35 (67)</u>	21 (79)	<u>27 (96)</u>	7 (100)		
Cefaclor						2 (1)	1 (4)	21 (17)	22 (30)	17 (41)	<u>98 (100)</u>	
Cefuroxima				4 (2)	8 (7)	23 (21)	25 (36)	22 (49)	<u>47 (78)</u>	<u>30 (96)</u>	6 (100)	
Cefixima						5 (3)	21 (16)	22 (29)	19 (41)	<u>38 (64)</u>	<u>60 (100)</u>	
Cefpodoxima			8 (5)	14 (13)	21 (26)	25 (41)	<u>37 (64)</u>	39 (87)	<u>17 (98)</u>	4 (100)		
<i>S. pneumoniae</i> resistente a la penicilina (n = 139)												
Amoxicilina						1 (1)	9 (7)	19 (21)	34 (45)	<u>71 (96)</u>	5 (100)	
Cefaclor											<u>139 (100)</u>	
Cefuroxima								2 (1)	37 (28)	<u>79 (85)</u>	<u>21 (100)</u>	
Cefixima										13 (9)	<u>126 (100)</u>	
Cefpodoxima							11 (8)	<u>74 (61)</u>	<u>43 (92)</u>	8 (98)	3 (100)	

8 mg/l con amoxicilina, y ≤8 y ≥16 mg/l con el resto de las cefalosporinas probadas.

De las 150 cepas de *H. influenzae* estudiadas, el 18,6% fueron productoras de betalactamasas. En la Tabla 3 se puede observar la distribución de las CMI (y el porcentaje acumulado) de los betalactámicos probados. La sensibilidad a la ampicilina de las cepas no productoras de betalactamasas fue del 97%, mientras que en las productoras fue del 0%. Todas las cepas de *H. influenzae* estudiadas fueron completamente sensibles a las cefalosporinas probadas, con independencia de la producción o no de betalactamasas. Con respecto a la actividad intrínseca, los antimicrobianos más activos fueron cefpodoxima y cefixima, con una CMI₉₀ ≤0,12 mg/l, seguidas de amoxicilina-ácido clavulánico y cefuroxima, con una CMI₉₀ de 1-2 mg/l, y cefaclor con una CMI₉₀ de 4 mg/l. Lógicamente, la CMI₉₀ de la ampicilina dependió de la producción o no de betalactamasas, siendo ≥16 mg/l en el primer caso y 1 mg/l en el segundo.

DISCUSIÓN

Habitualmente, las publicaciones sobre estudios de vigilancia epidemiológica de resistencias, en lo que se refie-

re al binomio penicilina y *S. pneumoniae*, comentan en este apartado un aumento de la resistencia a la penicilina (o un descenso de la sensibilidad) a lo largo del tiempo, tanto en España (16, 17) como en el resto del mundo (18, 19). Sin embargo, parece confirmarse el descenso de la resistencia a la penicilina que parecía observarse en los últimos años (10). Así, en los 550 aislamientos de *S. pneumoniae* recibidos durante los meses de febrero y marzo de 2005 por el Laboratorio de Referencia de Neumococos, la tasa de sensibilidad a la penicilina fue del 71%, y del 29% de las no sensibles a la penicilina el 22% eran cepas con resistencia intermedia y sólo un 6% mostraban alta resistencia. Estas tasas son algo inferiores a las correspondientes a las cepas invasivas del periodo 2000-2002, en el cual se constató en el mismo laboratorio un 33,6% de resistencia global (13). También parece observarse una disminución de la resistencia a la penicilina en las cepas no invasivas, aunque de manera más lenta, cuando se comparan las tasas en estudios de vigilancia epidemiológica sucesivos realizados en España entre 1996 y 2002 (4, 11, 12).

Se sabe que las tasas de resistencia a los distintos betalactámicos aumentan o disminuyen en paralelo a la resis-

Tabla 3. Distribución de las CMI de los betalactámicos probados frente a *H. influenzae*. Número de cepas inhibidas (porcentaje acumulado) a las concentraciones señaladas. La CMI₅₀ y la CMI₉₀ se destacan en cursiva y subrayado.

	CMI (mg/l)										
	≤0,01	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	≥16
<i>H. influenzae</i> no productor de betalactamasas (n = 122)											
Ampicilina		5 (4)	4 (7)	24 (27)	<u>44 (63)</u>	11 (72)	<u>30 (97)</u>	2 (98)	2 (100)		
Amoxicilina-ác. clav.		6 (5)	3 (7)	24 (27)	<u>47 (66)</u>	11 (75)	<u>27 (97)</u>	2 (98)	2 (100)		
Cefaclor		2 (2)		5 (6)	9 (13)	30 (38)	<u>1 (68)</u>	23 (87)	<u>14 (98)</u>	2 (100)	
Cefuroxima		4 (3)		11 (12)	31 (38)	<u>42 (72)</u>	21 (89)	<u>11 (98)</u>	2 (100)		
Cefixima	11 (9)	<u>83 (77)</u>	13 (88)	<u>15 (100)</u>							
Cefpodoxima	9 (7)	<u>52 (50)</u>	11 (59)	<u>38 (90)</u>	12 (100)						
<i>H. influenzae</i> productor de betalactamasas (n = 28)											
Ampicilina								2 (7)	8 (36)	<u>9 (68)</u>	<u>9 (100)</u>
Amoxicilina-ác. clav.					2 (7)	6 (29)	<u>16 (86)</u>	<u>4 (100)</u>			
Cefaclor						8 (29)	<u>8 (57)</u>	9 (89)	<u>3 (100)</u>		
Cefuroxima				1 (4)	11 (43)	<u>11 (82)</u>	<u>5 (100)</u>				
Cefixima	3 (11)	<u>21 (86)</u>	<u>2 (93)</u>	2 (100)							
Cefpodoxima	1 (4)	<u>16 (61)</u>	2 (68)	<u>9 (100)</u>							

tencia a la penicilina (20), lo cual sugiere que ésta es un buen marcador para la resistencia a las cefalosporinas orales, pero no para la amoxicilina en el caso de *S. pneumoniae* (8). Así, al analizar los resultados del estudio de la influencia de la sensibilidad a la penicilina en la actividad de los otros compuestos probados (Tabla 2), se observa una mayor disminución de las tasas de sensibilidad a las cefalosporinas orales que a la amoxicilina cuando se comparan las cepas con resistencia intermedia a la penicilina con las cepas sensibles a ésta, y en el grupo de las cepas resistentes a la penicilina se llega a una tasa de sensibilidad muy baja para la amoxicilina y del 0% para las cefalosporinas estudiadas. Sin embargo, el comportamiento de las cefalosporinas es diferente entre sí con respecto a su actividad intrínseca. Mientras la CMI₅₀ y la CMI₉₀ de la cefpodoxima son iguales a las de la amoxicilina frente a los neumococos sensibles y con resistencia intermedia (0,03 y 0,06 mg/l, y 1 y 4 mg/l, respectivamente), son más bajas para la cefpodoxima frente a los neumococos resistentes a la penicilina (2 y 4 mg/l vs. ≤8 y ≥8 mg/l). Las CMI₉₀ de cefaclor y cefixima son ≥16 mg/l para los neumococos con sensibilidad disminuida a la penicilina. La cefuroxima tiene unos valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ intermedios entre los de los compuestos estudiados con mayor (amoxicilina y cefpodoxima) y menor (cefaclor y cefixima) actividad intrínseca.

La situación es diferente cuando se trata de *H. influenzae*. La tasa de producción de betalactamasas fue del 18,6%,

similar a lo comunicado por otros grupos (4), descartando la actividad de la ampicilina frente a estas cepas. Todas las cefalosporinas y amoxicilina-ácido clavulánico resultan activas frente a todas las cepas, ya sean productoras o no de betalactamasas. Se halló un 3% de cepas no productoras de betalactamasas no sensibles a la ampicilina, en consonancia con lo comunicado por otros grupos (4). El hecho de que estas cepas sean sensibles a amoxicilina-ácido clavulánico no se debe, lógicamente, a la presencia del ácido clavulánico sino al valor del punto de corte de sensibilidad, que es ≤1 mg/l para la ampicilina mientras que para amoxicilina-ácido clavulánico es ≤4 mg/ml (15). Con respecto a la actividad intrínseca, la cefpodoxima y la cefixima resultaron las más activas, con una CMI₉₀ ≤0,12 mg/l, seguidas de la cefuroxima y amoxicilina-ácido clavulánico, con una CMI₉₀ de 1-2 mg/l, y el cefaclor con una CMI₉₀ de 4 mg/l.

En conclusión, de los betalactámicos estudiados, la cefpodoxima y la cefixima presentaron la mayor actividad intrínseca frente a *H. influenzae*, mientras que frente a *S. pneumoniae* ésta correspondió a la amoxicilina y la cefpodoxima. Mientras que el 100% de los aislamientos de *H. influenzae* fueron sensibles a las cefalosporinas orales y a amoxicilina-ácido clavulánico, el aumento de la resistencia a la penicilina en *S. pneumoniae* disminuyó en mayor grado la actividad de la cefixima, el cefaclor y la cefuroxima que la de la amoxicilina y la cefpodoxima. Estos hechos pueden ser importantes ante la variabilidad a lo largo del tiempo de las tasas de resistencia a la penicilina en *S. pneumoniae*.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. J. García de Lomas, por la revisión crítica del artículo. Este estudio estuvo subvencionado por Sankyo Pharma GmbH, Munich, Alemania.

Correspondencia: Dra. M^a Luisa Gómez-Lus, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Avda. Complutense s/n, 28040 Madrid. Tfno: 91-3941509; Fax: 91-3941511; e-mail: mglus@med.ucm.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Roblas, R., Granizo, J.J., Soriano, F. *Pharmacodynamics of antibiotics in otitis media*. Med Clin (Barc) 2000; 115: 70-72.
2. García-Rodríguez, J.A., Muñoz, J.L. *Etiología de la infección respiratoria*. Med Clin Monogr (Barc) 2004; 5: 2-5.
3. Barberán, J., Giménez, M.J., Aguilar, L., Prieto, J. *Scientific evidence and global conception of empirical treatment of lower respiratory tract infections in the community*. Rev Esp Quimioterap 2004; 17: 317-324.
4. Pérez Trallero, E., García de la Fuente, C., García Rey, C., Baquero, F., Aguilar, L., Dal Ré, R., García de Lomas, J., Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1965-1972.
5. Granizo, J.J., Aguilar, L., Casal, J., Dal-Ré, R., Baquero, F. *Streptococcus pyogenes resistance to erythromycin in relation to macrolide consumption in Spain (1986-1997)*. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 959-964.
6. Marco, F., García de Lomas, J., García Rey, C., Bouza, E., Aguilar, L., Fernández-Mazarrasa, C., Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Antimicrobial susceptibilities of 1,730 Haemophilus influenzae respiratory tract isolates in Spain in 1998-1999*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3226-3228.
7. García-Rodríguez, J.A., Baquero, F., García de Lomas, J., Aguilar, L. *Antimicrobial susceptibility of 1,422 Haemophilus influenzae isolates from respiratory tract infections in Spain. Results of a 1-year (1996-97) multicenter surveillance study*. Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Infection 1999; 27: 265-267.
8. Prieto, J., Calvo, A., Gómez-Lus, M.L. *Antimicrobial resistance: A class effect?* J Antimicrob Chemother 2002; 50 (Suppl. S2): 7-12.
9. Casal, J., Fenoll, A., Vicioso, M.D., Muñoz, R. *Increase in resistance to penicillin in pneumococci in Spain*. Lancet 1989; i: 735.
10. Fenoll, A., Asensio, G., Jado, I. y cols. *Antimicrobial susceptibility and pneumococcal serotypes*. J Antimicrob Chemother 2002; 50 (Suppl. S2): 13-19.
11. Baquero, F., García-Rodríguez, J.A., García de Lomas, J., Aguilar, L. *Antimicrobial resistance of 1,113 Streptococcus pneumoniae isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: Results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study*. The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 357-359.
12. Pérez Trallero, E., Fernández Mazarrasa, C., García Rey, C., Bouza, E., Aguilar, L., García de Lomas, J., Baquero, F., Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Antimicrobial susceptibilities of 1,684 Streptococcus pneumoniae and 2,039 Streptococcus pyogenes isolates and their ecological relationships: Results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3334-3340.
13. Pallarés, R., Fenoll, A., Liñares, J., The Spanish Pneumococcal Infection Study Network. *The epidemiology of antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae and the clinical relevance of resistance to cephalosporins, macrolides and quinolones*. Int J Antimicrob Agents 2003; 22 (Suppl. 1): S15-S24.
14. Clinical Laboratory Standards Institute. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard, 7th ed.* CLSI document M7-A7. Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa 2006.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 15th informational supplement.* CLSI/NCCLS document M100-S15. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA 2005.
16. Fenoll, A., Martín Bourgon, C., Muñoz, R., Vicioso, D., Casal, J. *Serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989*. Rev Infect Dis 1991; 13: 56-60.
17. Calvo, A., Amores, R., Valero, E., Fuentes, F., Gómez-Lus, M.L., Prieto, J., Working Group for the Study of Cefpodoxime. *Activity of oral antibiotics against respiratory tract pathogens in Spain*. Rev Esp Quimioterap 2003; 16: 436-443.
18. Felmingham, D., Gruneberg, R.N. *The Alexander Project 1996-1997: Latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections*. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 191-203.
19. Jacobs, M.R., Felmingham, D., Appelbaum, P.C., Gruneberg, R.N., The Alexander Project Group. *The Alexander Project 1998-2000: Susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 229-246.
20. Pottumarthy, S., Fritsche, T.R., Jones, R.N. *Comparative activity of oral and parenteral cephalosporins tested against multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2003)*. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 51: 147-150.